# TP n°11 et n°12
# Synthèse organique
# mettant en jeu une protection

## Objectif :

L'objectif de cette expérience est de réaliser une synthèse magnésienne en greffant deux groupes phényle sur une fonction ester, tout en laissant intacte une fonction cétone initialement présente dans la molécule.

A → P

**objectif général de la synthèse**

## Schéma de la synthèse :

**Première phase : construction du squelette carboné**

A + B (HO–CH₂–CH₂–OH) —APTS, toluène→ C

Ph-Br (D) + Mg —éther anhydre→ Ph-MgBr (E)

C + E (2éq) —éther anhydre→ F

**Deuxième phase : reprotonnation / hydrolyse acide :**

Lorsqu'on soumet F à l'hydrolyse acide, on peut obtenir différents produits suivants les conditions expérimentales :

# Travail à réaliser :

Le réactif de départ est l'acétoacétate d'éthyle, ou 3-oxobutanoate d'éthyle, noté **A**.
On en prélèvera une quantité de 10 g par binôme.

## a) Formation de l'acétal C

*En raison du faible nombre d'appareils de Dean-Stark au laboratoire, on construira un seul montage pour chaque équipe de deux binômes.*

- Introduire dans un ballon de 100 mL : 20 g d'acétoacétate d'éthyle **A**, de l'éthylèneglycol **B** en excès (environ 10% en plus de la quantité stœchiométrique), une pointe de spatule d'APTS et trois grains de pierre ponce.
- Construire un appareillage de Dean-Stark (voir schéma en annexe).
- Verser du toluène par le haut du Dean-Stark, de manière à remplir le tube décanteur et à laisser déborder environ 20 mL de toluène dans le ballon.
- Porter à ébullition.
- Calculer la quantité théorique d'eau que l'on espère récolter dans le tube décanteur. Maintenir l'ébullition jusqu'à obtenir approximativement cette quantité. *Pendant ce temps, on réalisera la synthèse de l'organomagnésien* **E** *(étape b).*
- Refroidir le mélange au moyen d'un cristallisoir d'eau froide.
- En ampoule à décanter, laver la solution organique avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$ à 10%.
- Laver la phase organique à l'eau distillée.
- La sécher sur $MgSO_4$ anhydre.
- Filtrer dans un ballon buchi, propre et sec et préalablement taré.
- Évaporer le toluène à l'évaporateur rotatif.
- Peser le ballon buchi, en déduire la masse de produit **C**.
- Prendre le spectre IR du produit **C**.

## b) Synthèse de l'organomagnésien E

Élaborer le protocole et le mettre en œuvre pour réaliser la synthèse du bromure de phénylmagnésium **E** dans l'éther anhydre.
La quantité de **E** à synthétiser doit être le double de la quantité que de **C** que l'on introduira, en raison de la stœchiométrie de la réaction ultérieure de formation de **F** ($2E + C \rightarrow F + EtOMgBr$).
*Comme on ne sait pas encore à ce stade quelle quantité de* **C** *on va obtenir, on conviendra de faire la suite du TP avec 5,0 g de* **C**.

### c) Formation de F

- Préparer une solution de 5,0 g de **C** dans 15 mL d'éther anhydre, et la placer dans l'ampoule de coulée du montage dans lequel on a synthétisé **E**.
- Verser goutte à goutte cette solution, tout en agitant.
- Continuer à agiter pendant 15 minutes après l'addition, afin de parfaire la formation de **F**.

### d) Hydrolyse acide

Le passage de **F** à **P** consiste à réaliser deux opérations :

- l'hydrolyse acide classique qui suit toujours une synthèse magnésienne, dont le but est de reprotonner la fonction alcoolate, détruire les copeaux de magnésium en excès et dissoudre tous les ions dans la phase aqueuse acide en évitant toute précipitation d'hydroxyde de magnésium ;
- l'hydrolyse acide de la fonction acétal, dont le but est de déprotéger la fonction cétone.

On souhaite montrer que, selon les conditions expérimentales choisies, il est possible de ne réaliser que la reprotonnation de l'alcoolate sans hydrolyser l'acétal (on obtient alors l'acétal **G**), ou bien de réaliser les deux opérations simultanément.

Dans chaque équipe de deux binômes, l'un des binômes réalisera l'hydrolyse acides dans les conditions H1 et l'autre dans les conditions H2.

**Conditions d'hydrolyse H1**

- Dans un becher, préparer un mélange d'acide sulfurique à 10% et de glace pilée, de volume à peu près équivalent au contenu du tricol et le placer dans un cristallisoir eau-glace. Pour la dilution, on versera doucement l'acide sulfurique sur la glace tout en agitant.
- Verser doucement le contenu du tricol dans ce becher, tout en agitant jusqu'à obtention de deux phases limpides. Ajouter un peu d'éther si nécessaire.
- Vérifier le pH : la solution, limpide, doit être acide.
- Séparer la phase aqueuse et la phase organique en ampoule à décanter.
- Extraire la phase aqueuse avec un volume équivalent d'éther.
- Réunir les phases organiques et les laver avec de l'hydrogénocarbonate de sodium, puis de l'eau distillée.
- Sécher sur $MgSO_4$ anhydre.
- Filtrer dans un ballon buchi, préalablement taré. Inscrire vos initiales sur le ballon et le confier au (à la) technicien(ne) de laboratoire, qui évaporera l'éther à l'évaporateur rotatif pour la prochaine séance.

**Conditions d'hydrolyse H2**

- Dans un becher, préparer un mélange d'acide sulfurique à 20% et de glace pilée, de volume à peu près équivalent au contenu du tricol. Pour la dilution, on versera doucement l'acide sulfurique sur la glace tout en agitant.
- Verser doucement le contenu du tricol dans ce becher, tout en agitant jusqu'à obtention de deux phases limpides. Ajouter un peu d'éther si nécessaire.
- Vérifier le pH : la solution, limpide, doit être acide.
- Recueillir vos deux phases dans un erlenmeyer, le boucher, y inscrire vos initiales et conserver à température ambiante jusqu'à la prochaine séance.

**Conditions H3 : déshydratation de l'alcool**

En présence d'une forte concentration d'acide, la réaction $\mathbf{P} \rightarrow \mathbf{Q} + H_2O$ peut se produire. C'est une réaction favorable thermodynamiquement, en raison de la stabilité de Q qui présente un grand système pi conjugué.
Dans les conditions d'hydrolyse H1 et H2, cette réaction est très lente, car la concentration d'acide (catalyseur) n'est pas très grande, car alcool et acide sont dans des phases différentes, et car la température n'est pas élevée. On dit qu'on est dans des conditions d'hydrolyse « prudente ». Elle peut néanmoins se produire partiellement, ce qui conduit à une baisse du rendement de P.
Dans le cas où l'on souhaite obtenir le produit Q, il faut se placer dans des conditions expérimentales suivantes : dissoudre P dans l'acétone, ajouter de l'acide sulfurique concentré, et porter au reflux pendant une heure. *Cette réaction sera revue dans le chapitre sur les éliminations.*

## e) Séparation, purification et analyse des produits obtenus (TP12)

**Pour les binômes ayant réalisé l'hydrolyse dans les conditions H1 :**

- Analyser le produit qui se trouve dans le ballon buchi : masse, point de fusion si c'est un solide, spectre IR, analyse CCM (dissoudre dans un peu de toluène et éluer avec du toluène).
- Purifier par recristallisation dans l'éther de pétrole et procéder à une nouvelle analyse.

**Pour les binômes ayant réalisé l'hydrolyse dans les conditions H2 :**

- Séparer la phase aqueuse et la phase organique en ampoule à décanter.
- Extraire la phase aqueuse avec un volume équivalent d'éther.
- Réunir les phases organiques et les laver avec de l'hydrogénocarbonate de sodium, puis de l'eau distillée.
- Sécher sur $MgSO_4$ anhydre.
- Filtrer dans un ballon buchi, préalablement taré.
- Évaporer l'éther à l'évaporateur rotatif.
- Analyser le produit qui se trouve dans le ballon buchi : masse, point de fusion si c'est un solide, spectre IR, analyse CCM (dissoudre dans un peu de toluène et éluer avec du toluène).
- Purifier par recristallisation dans l'éther de pétrole et procéder à une nouvelle analyse.

**Données** : La littérature indique $T_{fus} = 90 \pm 1$°C pour **G** et $T_{fus} = 85 \pm 1$°C pour **P**.

## f) Conclusions, compte-rendu des TP11 et 12

On rédigera un compte-rendu par équipe de deux binômes, qui sera constitué de trois copies distinctes :

* <u>une copie commune, qui contiendra :</u>

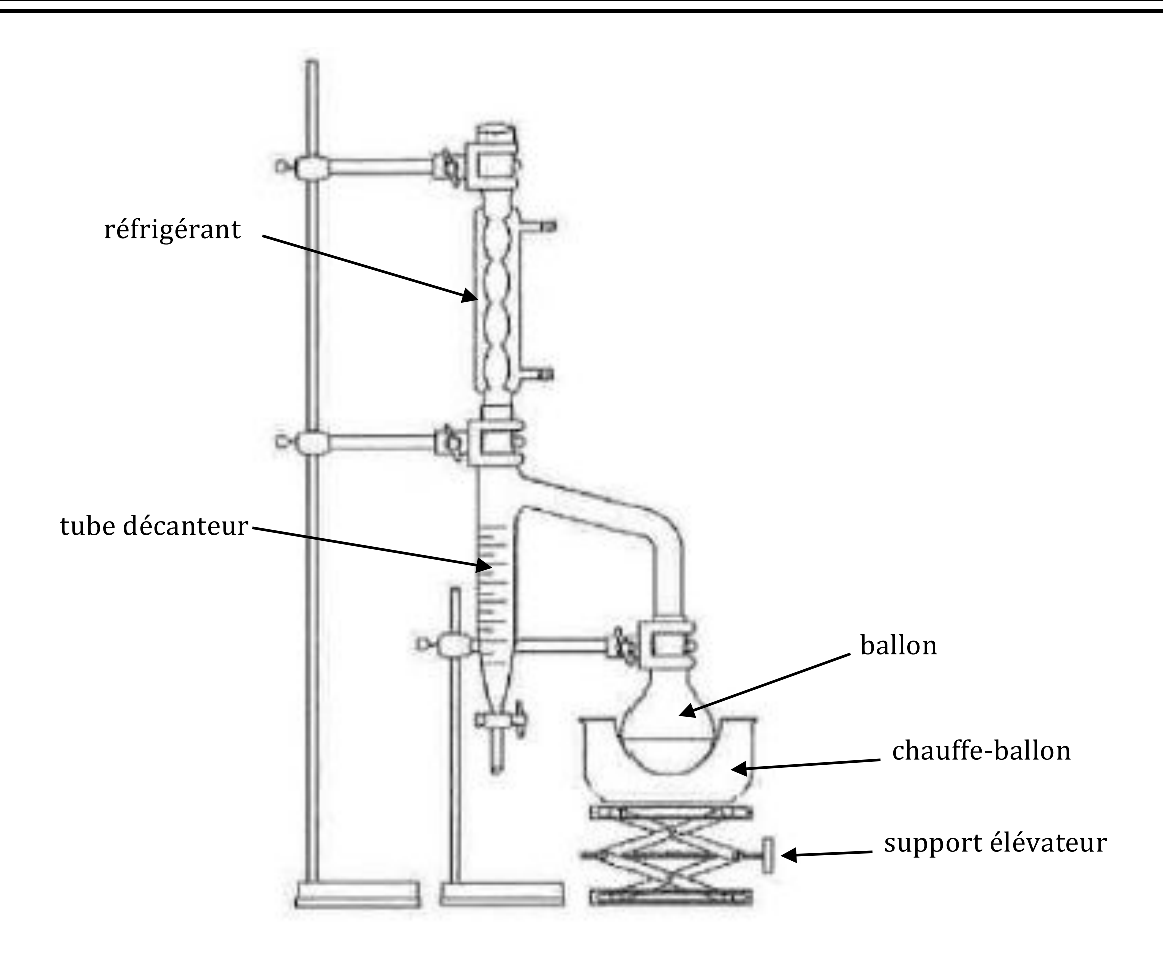
- un résumé du principe de la synthèse, expliquant notamment la raison du passage par l'acétal **C**. Qu'aurait-on obtenu en faisant réagir directement l'organomagnésien **E** sur l'acétoacétate d'éthyle **A** ?
- un bilan rapide de la réaction de synthèse de **C** : raison de l'utilisation de l'appareillage de Dean-Stark, quantité d'eau prévue et récupérée, durée de l'expérience, analyse du spectre IR de **C** (comparer à ceux de A et B), estimation du rendement ;
- un bilan rapide de la synthèse magénsienne de **F** : équation globale de chaque étape, quantités mises en jeu, mécanisme réactionnel du passage de **E** à **F**.
  *Indication* : ce mécanisme comporte trois actes élémentaires : une addition nucléophile ; une étape où la liaison double C=0 se reconstitue et où le groupe $EtO^-$ est expulsé, donnant lieu à la formation d'une cétone ; une nouvelle addition nucléophile.
- \- une formulation des hypothèses quant au produit attendu selon les conditions d'hydrolyse **H1** ou **H2**.

- une conclusion d'ensemble : résumé de ce qu'on obtient selon les conditions d'hydrolyse, confrontation aux hypothèses, commentaires sur les rendements, propositions pour les améliorer…

* <u>une copie rédigée par chaque binôme, qui contiendra :</u>

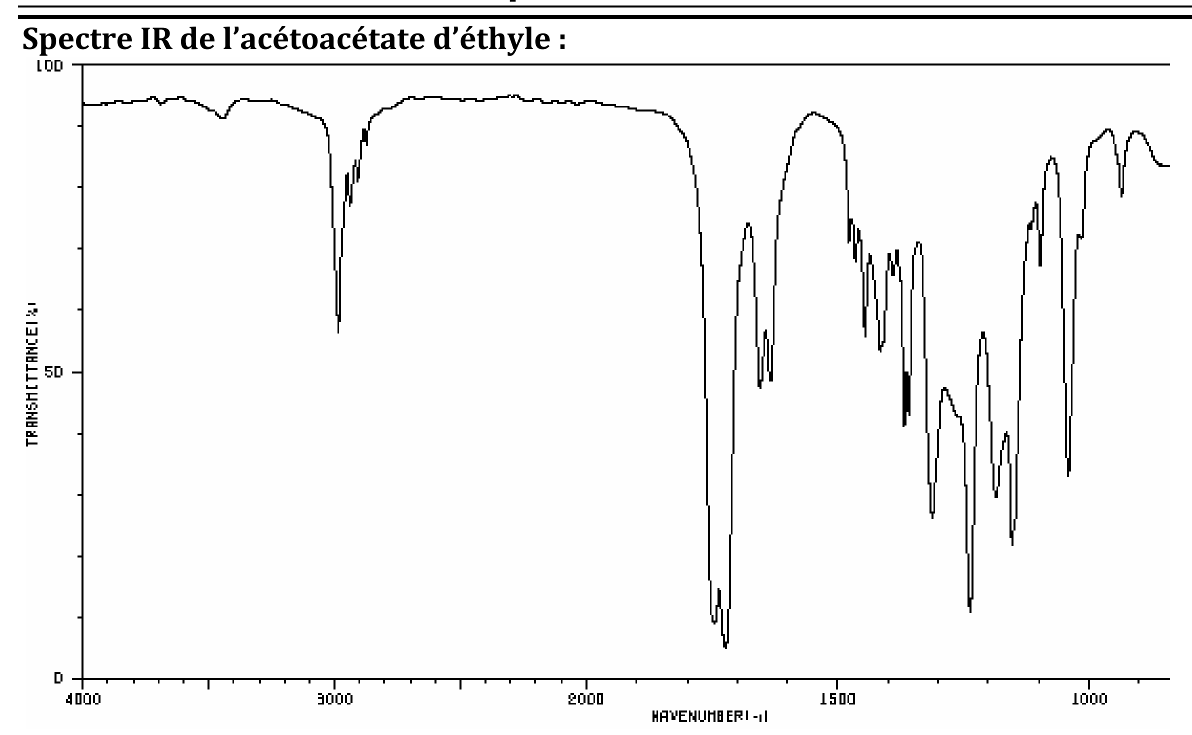
- le rappel des conditions d'hydrolyse choisies ;
- la présentation des résultats de toutes les analyses, avant et après recristallisation ;
- l'estimation du rendement en **G** ou **P**.

## ANNEXE 1 : appareillage de Dean-Stark

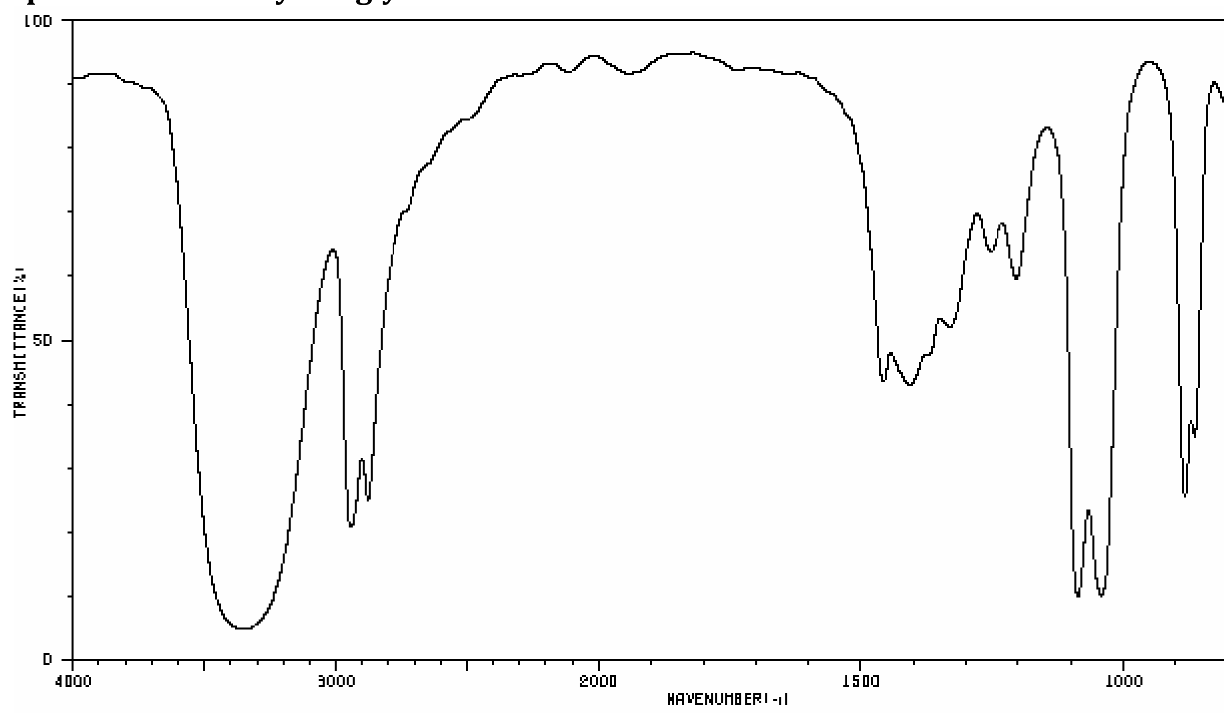


# ANNEXE 2 : spectres IR des réactifs A et B

**Spectre IR de l'acétoacétate d'éthyle :**




**Spectre IR de l'éthylèneglycol**



# ANNEXE 3 : La chromatographie sur couche mince (CCM)

## *La chromatographie, définition générale*

La chromatographie est une technique de **séparation** des constituants d'un mélange, basée sur leurs affinités respectives pour une **phase stationnaire** et une **phase mobile**.

Il existe de nombreux types de chromatographies, selon la nature des phases en présence :
- chromatographie de partage liquide/liquide (par exemple sur papier Whatman ayant fixé de l'eau) ;
- chromatographie sur couche mince (CCM) ;
- chromatographie en phase vapeur (CPV) ;
- chromatographie sur colonne ;
- chromatographie liquide haute performance (HPLC)…

La chromatographie peut avoir :
- un but **préparatif**, par exemple pour purifier un produit en le séparant de ses impuretés ;
- un but **analytique** : la séparation des constituants d'un mélange est alors la première étape pour déterminer la composition de ce mélange.

La **Chromatographie sur Couche Mince** (**CCM**) est l'une des chromatographies les plus faciles à mettre en œuvre. Elle est utilisée en général dans un but **analytique qualitatif**.

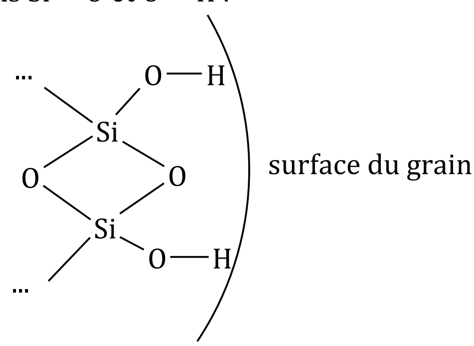
## *Les phases en présence en CCM*

### a) La phase stationnaire

La phase stationnaire est une fine couche de **gel de silice**, poudre blanche déposée sur un support plastique.

*Remarques : la silice est la surface la plus utilisée, mais on rencontre également parfois des plaques recouvertes d'alumine* $Al_2O_3$.
*La silice contient également une petite quantité d'un additif : le sulfure de zinc* ZnS, *qui a la propriété d'être fluorescent dans l'UV, ce qui est utile pour l'étape de révélation (voir plus loin). Elle contient également un liant pour assurer sa cohésion et une bonne adhérence sur la plaque.*

Le gel de silice est de la silice ($SiO_2$) **amorphe** (non cristallisée). C'est une variété de silice (préparée industriellement par acidification de silicates) que l'on utilise en chromatographie en raison de sa grande **porosité**. Au niveau microscopique, elle est constituée de micrograins de formule $SiO_2$, présentant en surface des liaisons Si − O et O − H :




En raison de l'électronégativité plus grande de l'oxygène par rapport au silicium ou à l'hydrogène, les liaisons Si − O et O − H présentes en surface sont polarisées : le gel de silice fait partie des phases stationnaires de **polarité élevée**.

### b) La phase mobile

Il s'agit d'un solvant qui migre sur la plaque de silice. Un solvant qui se déplace est appelé en chromatographie un **éluant**.

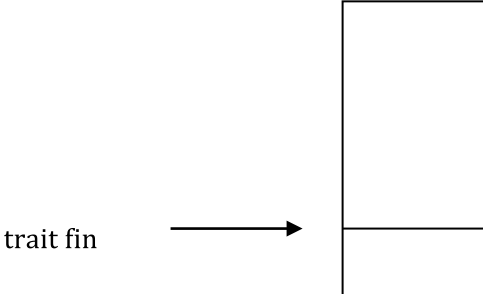
De nombreux éluants peuvent être utilisés, selon la polarité souhaitée.
Solvants apolaires : hexane, éther de pétrole (mélange d'alcanes à 5 à 7 atomes de carbone)...
Solvants polaires : éther, éthanol...

Le choix de l'éluant est le point crucial pour réussir une bonne séparation en CCM. Il dépend de la polarité des constituants que l'on a à séparer. Lors de la mise au point, on essaie couramment divers éluants, purs ou en mélange.

## *Mode d'emploi*

On fournit en général des plaques de dimension 5×10 cm.

1) Préparation de la plaque : tracer un trait fin au crayon à papier, à 1 cm d'un des bords et bien parallèle à celui-ci :




*Attention !*

- ne pas trop appuyer avec le crayon, pour ne pas endommager la surface de silice ;
- toujours tenir la plaque par le haut, ou, mieux, la tenir avec une pince, afin de ne pas laisser d'empreinte digitale sur la partie où migrera l'éluant.

2) Préparation de la cuve : dans un bocal avec couvercle, introduire une petite quantité d'éluant (hauteur environ 0,5 cm, afin que le trait tracé sur la plaque ne trempe pas dans l'éluant lorsqu'on introduira la plaque dans le bocal) puis fermer le couvercle et attendre quelques minutes : cela permet de **saturer l'atmosphère en vapeurs d'éluant, afin d'éviter que celui-ci ne s'évapore à partir de la plaque pendant l'élution**.
*On peut également placer un morceau de papier filtre imbibé d'éluant le long des parois internes du pot, afin d'accélérer la saturation de l'atmosphère en vapeurs d' éluant.*

3) Dépôt de la goutte sur la plaque : avec un capillaire ou, à défaut, une pipette pasteur, déposer sur la ligne de base de la plaque une **petite** goutte du mélange à analyser ; pour éviter l'étalement de celle-ci, on peut la sécher rapidement avec un pistolet chauffant.

4) L'élution : placer la plaque dans l'éluant (attention aux vagues, ne pas déplacer le bocal !) et refermer immédiatement le couvercle. L'éluant monte alors lentement, par capillarité. Attendre que l'éluant atteigne les 3/4 de la hauteur de la plaque environ, puis retirer cette dernière et marquer immédiatement, au crayon, la position du **front de l'éluant** (avant qu'il ne sèche !). On peut alors sécher la plaque au pistolet chauffant pour éviter tout étalement des taches.

5) Révélation : le plus souvent, les produits que l'on a séparés sont incolores, on ne voit alors aucune tache sur la plaque : il faut la **révéler**. Il existe pour cela deux méthodes :

- révélation avec une lampe UV : on rappelle que le sulfure de zinc additionné à la silice rend la plaque fluorescente lorsqu'on la place sous une lampe UV. Si les taches sont opaques à l'UV, la plaque ne sera pas fluorescente à ces endroits et on verra les taches ; les entourer au crayon ;
- révélation chimique : on pulvérise sur la plaque un réactif spécifique qui réagit avec les taches pour donner un produit coloré.

## Principe de la CCM

Soit un constituant A déposé sur la ligne de base.
Lorsque l'éluant arrive sur la ligne de base, A est entraîné et migre avec lui le long des grains de silice.
Mais en général, A migre moins vite que l'éluant, ce qui est dû à deux facteurs en compétition :

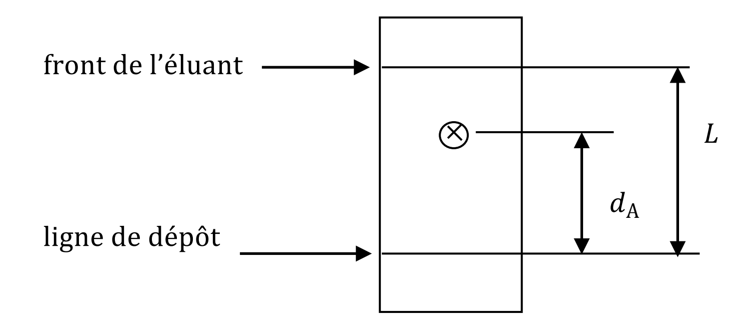
- **attraction de A par la silice polaire** : forces de van der Waals dipôle/dipôle, liaisons hydrogène… Lorsqu'un corps est retenu par une surface, on dit qu'il est **adsorbé** sur cette surface ;
- **entraînement de A par l'éluant** : on choisit une polarité de l'éluant plus proche de celle de A si on veut que A migre davantage, plus éloignée dans le cas contraire.
  Un éluant polaire a également pour effet d'être lui-même adsorbé par la silice, ce qui chasse les molécules de A et provoque sa migration par déplacement.

En général, avec un éluant peu polaire :

- si A est apolaire, il migre fortement avec l'éluant et est peu retenu par la silice : on le retrouve donc en haut de la plaque, proche du front de l'éluant, lors de la révélation ;
- si A est polaire, il migre plus ou moins selon sa polarité, selon sa capacité à faire des liaisons hydrogène… on le retrouve entre la ligne de base et le front de l'éluant ;
- si A est un ion, il reste sur la ligne de base, car les ions sont très fortement adsorbés sur la silice (interaction ion/dipôle).

## Analyse des plaques

Comme on l'a dit précédemment, chaque constituant déposé sur la ligne de base (mélange A+B+C…) migre plus ou moins en fonction de ses affinités pour la silice et l'éluant.
Le paramètre caractérisant la migration d'un constituant A vis-à-vis d'un éluant donné est le **rapport frontal**, c'est-à-dire la distance parcouru par A rapportée à la distance parcourue par l'éluant :




Rapport frontal de A :

$$R_f(\mathrm{A}) = \frac{d_{\mathrm{A}}}{L}$$

Le rapport frontal étant reproductible d'une CCM à l'autre (bien entendu avec une plaque et un éluant identiques), il permet d'attribuer les taches issues d'un mélange si on a pris le soin de faire au préalable des CCM de référence (A ou B ou C seuls).

*Remarque : la distance $d_{\mathrm{A}}$ est mesurée au centre de la tache ou, si celle-ci est de forme et d'intensité irrégulière, à la « moyenne de distribution de l'intensité ».*

NOM :

# Grille d'évaluation TP n°11 et 12

| *Compétences générales* | | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|---|
| **Analyser** | Analyser une stratégie de synthèse mettant en jeu un groupe protecteur | | | | |
| | **Concevoir un protocole de synthèse magnésienne** | | | | |
| | Formuler des hypothèses quant aux produits attendus selon les conditions d'hydrolyse acide | | | | |
| | **Concevoir un protocole de recristallisation** | | | | |
| **Réaliser** | **Mettre en œuvre un protocole de synthèse organique complet, y compris la séparation, purification et analyse des produits** | | | | |
| | **Mettre en œuvre les règles de sécurité adéquates** | | | | |
| Valider | Déterminer la nature et la pureté d'un produit obtenu par analyse de spectres IR, de plaque CCM et de point de fusion | | | | |
| | Confirmer ou infirmer les hypothèses quant aux produits attendus selon les conditions d'hydrolyse acide | | | | |
| | Discuter de l'efficacité d'une synthèse | | | | |
| | Proposer une amélioration des conditions expérimentales | | | | |
| Communiquer | Rédiger de manière concise, organisée, compréhensible | | | | |
| | Présenter un travail d'équipe et en faire la synthèse | | | | |
| | Faire ressortir les résultats les plus importants, par exemple en les encadrant | | | | |
| | Utiliser un vocabulaire scientifique adapté | | | | |

| *Capacités spécifiques* | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| **Mesurer une température de fusion avec un banc Kofler** | | | | |
| | | | | |
| **Réaliser un montage de distillation avec appareillage de Dean-Stark et en expliquer l'intérêt** | | | | |
| **Réaliser un montage de synthèse magnésienne et en expliquer l'intérêt** | | | | |
| **Juger du démarrage ou non de la réaction de synthèse d'un organomagnésien et la déclencher si nécessaire** | | | | |
| **Réaliser et réguler une addition au goutte à goutte** | | | | |
| **Réaliser une hydrolyse acide en toute sécurité** | | | | |
| **Identifier la phase organique et la phase aqueuse et prévoir leur contenu** | | | | |
| **Distinguer extraction et lavage d'une phase et les réaliser** | | | | |
| **Utiliser un desséchant solide et estimer correctement par l'observation la quantité à utiliser** | | | | |
| **Expliquer l'intérêt de l'évaporateur rotatif** | | | | |
| **Réaliser et mettre en œuvre une filtration simple** | | | | |
| **Réaliser et mettre en œuvre une filtration sous pression réduite** | | | | |
| **Réaliser et justifier les différentes étapes du lavage d'un solide : ajout d'un solvant de lavage froid ou saturé, trituration, essorage** | | | | |
| **Expliquer et mettre en œuvre une recristallisation** | | | | |
| **Justifier le choix d'un solvant de recristallisation et la quantité mise en œuvre** | | | | |
| **Réaliser une chromatographie sur couche mince (CCM)** | | | | |
| | | | | |
| Choisir des quantités de matière appropriées lors d'une synthèse en plusieurs étapes | | | | |
| À partir d'une mesure appropriée, déterminer le rendement d'une synthèse | | | | |
| À partir d'une méthode appropriée, estimer la pureté d'un produit | | | | |
| | | | | |
| Écrire un mécanisme réactionnel comportant des étapes d'addition nucléophile | | | | |

| **Note :** | |
|---|---|

*Rq : Les compétences en caractère gras sont à évaluer pendant la séance. Les autres le seront au vu de votre compte-rendu.*